

学位論文の全文の要約

Multiple white matter volume reductions in patients with  
panic disorder: relationships between orbitofrontal gyrus  
volume and symptom severity and social dysfunction

(パニック障害における多領域白質容積の減少：  
眼窩前頭回と重症度・社会機能との関連性)

Jun Konishi

小西 潤

Psychiatry

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科

( Doctoral Supervisor : Yoshio Hirayasu, Professor )

( 指導教員 : 平安良雄 教授 )

# Multiple white matter volume reductions in patients with panic disorder: relationships between orbitofrontal gyrus volume and symptom severity and social dysfunction

(パニック障害における多領域白質容積の減少：  
眼窩前頭回と重症度・社会機能との関連性)

<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0092862>

## 1. 序論

パニック障害の病態生理には、前頭 - 側頭領域、視床、脳幹や小脳など多数の脳領域が関与しており、大脳皮質領域における内臓感覚情報に関する神経認知の障害が扁桃体の過活動をもたらし、パニック障害の諸症状を引き起こすと考えられている(Gorman et al., 2000). 先行研究において、これらの大脳領域の灰白質の減少および脳幹の容積増加が報告されている(Yoo et al., 2005, Asami et al., 2008, Uchida et al., 2008, Asami et al., 2009, Hayano et al., 2009, Roppongi et al., 2010, Fujiwara et al., 2011, Lai, 2011, Lai and Wu, 2012). しかしながら、これらの領域を連絡する繊維束、すなわち白質の容積変化を評価した報告は未だない。我々は、パニック障害において、先行研究で述べられてきた灰白質の容積変化のみならず、それらを連絡する白質にも容積変化が認められるとの仮説を立てた。

また、パニック障害患者は社会機能障害を伴うことが多く報告されている(Coryell, 1988, Markowitz et al., 1989, Ormel et al., 1994, Eguchi et al., 2005). しかしながら、これらの機能障害の基盤である神経病理は未だ明らかになっていない。上述の通りパニック障害に関連している脳領域は多数存在するが、なかでも、我々は眼窩前頭回 (Orbitofrontal gyrus: OFG) に注目した。OFG は不安制御や社会機能に関連しており (Kringelbach and Rolls, 2004, Kringelbach, 2005), また、パニック障害で重要な役割を果たす扁桃体や前部帯状回と密接な連絡を有している(Aupperle and Paulus, 2010). このため、OFG の白質変化とパニック症状ならびに社会機能に関連があると考え検討した。

## 2. 実験材料と考察

研究対象は40人のパニック障害患者と40人の健常対照群とした。両群における局所白質容積の相違を評価するため、探索的な自動的全脳解析手法である voxel-based morphometry (VBM) を用いた。次に、パニック障害患者で容積変化を示した局所白質領域の容積と、パニック障害の重症度尺度である Panic Disorder Severity Scale (PDSS) および全般的な心理学的、社会的、職業的機能を評価する Global Assessment of Functioning (GAF) スコアについて相関解析を行った。

## 3. 結果

パニック障害群において、有意な容積減少が、前頭 - 辺縁系（両側 OFG, 右側上前頭回, 左側中心前回, 両側帯状束）, 視床 - 皮質（前および上放線冠）, 島回, 右側上および中側頭回, 小脳を含む, 多領域白質領域に認められた( $p < 0.05$ , False Discovery Rate (FDR) corrected). さらに, 右側 OFG の白質容積と, PDSS で評価された患者の臨床症状の重症度に有意な負の相関が見られた。追加で行った相関解析では, 右側 OFG の白質容積と PDSS の以下の下位項目とに有意な負の相関が認められた（「パニックに関連した感覚への恐怖と回避」( $\rho = -.44, p = .005$ ), 「パニック障害による職業上の機能障害」( $\rho = -.46, p = .003$ ), そして「パニック障害による社会機能の障害」( $\rho = -.45, p = .004$ )). また, パニック障害群において, 右側 OFG の白質容積と GAF スコアとの間に有意な正の相関が認められた( $\rho = .54, p < .001$ ).

## 4. 考察

パニック障害の病態生理は, 恐怖回路と関連づけて報告されている。感覚情報は延髄の孤束核, 傍小脳脚核, 視床を含む “downstream” と, 島回, 内側前頭前皮質, 前部帯状回を含む “upstream” 2つの経路を通じて扁桃体に送られる(Gorman et al., 2000). さらに, この従来の仮説を拡張し, 島回, 前部帯状回, 上側頭回が恐怖回路において重要な役割を果たすという考えも述べられている(Lai and Wu, 2012, Dresler et al., 2013). 今回の研究において, 恐怖回路を構成するこれらの灰白質領域を連絡する白質に容積減少が認められた。この白質の構造異常は灰白質領域の連絡障害をもたらし, その結果, 恐怖回路が異常に活性化するという形で, パニック障害の病態に寄与すると考えられた。

相関解析においては, 右側 OFG の白質容積が, PDSS の総スコア, および恐怖・回避に関する項目と負の相関を示した。OFG は恐怖と不安を制御する機能を有し, 不安や情動制御に関わりパニック障害の中心的な役割を担っている扁桃体や前部帯状回を含む内側前頭前野皮質と密接な連絡があることが知られている。

また、右側 OFG の白質容積は、対人機能障害と職業機能障害を反映する PDSS の項目と負の関連を示した。OFG は、体性感覚情報などの様々な刺激を統合し、報酬や行動の価値を計算して、行動応答や接近 - 回避の評価を統合している。そのため、その白質の構造異常は、接近 - 回避の評価の統合不全をもたらし、結果的に、パニック障害患者の対人機能を低下させる可能性が考えられた。一方、OFG と一般的社会機能や職業機能との関連もこれまでに報告されており、扁桃体や前部帯状回を含む内側前頭前野皮質も、対人・社会・職業機能と関連があることが明らかになっている。

右側 OFG の白質容積の減少は、OFG 自体の障害のみならず、扁桃体や前部帯状回などの他の灰白質との連絡経路の障害を介して、パニック障害の症状・重症度や社会機能障害といった病態と関連していると考えられた。

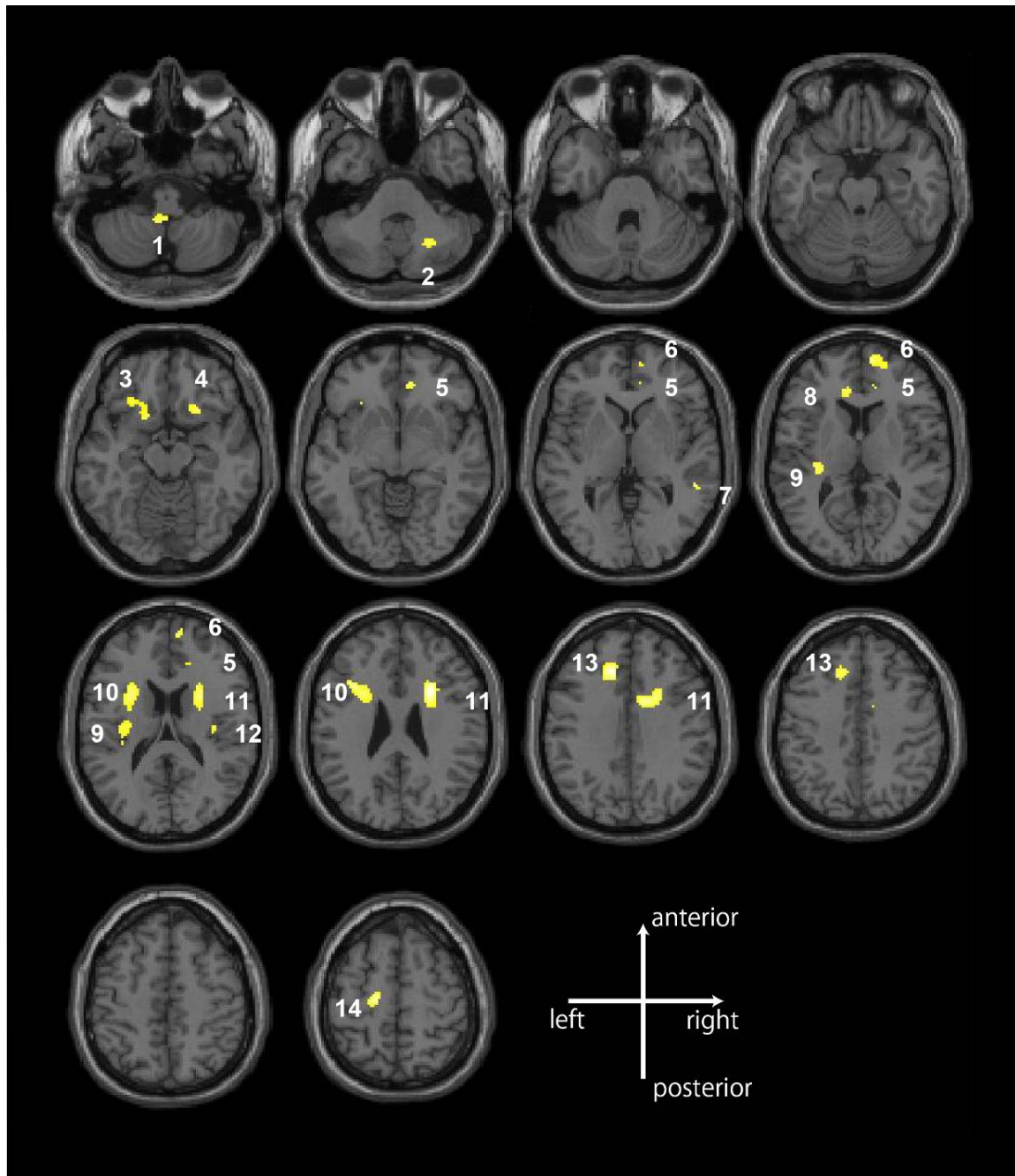


図1 パニック障害患者において対照健康者と比べて白質容積が減少している領域 (Konishi et al., 2014)

パニック障害患者は14の白質領域（クラスター）で有意な容積減少を認めた ( $p < .05$ , FDR-corrected) . これらの14の白質領域は、前頭 - 辺縁系領域（両側 OFG, 右側上前頭回, 左側中心前回, 両側帯状束）, 視床 - 皮質経路（前・上放線冠）, 右側上・中側頭回, 島回, 小脳である。

## 引用文献

Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., Yamasue, H., Uehara, K., Otsuka, T., Roppongi, T., Nihashi, N., Inoue, T. and Hirayasu, Y. (2008). "Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder." *Psychiatry Clin Neurosci* 62(3): 322-330.

Asami, T., Yamasue, H., Hayano, F., Nakamura, M., Uehara, K., Otsuka, T., Roppongi, T., Nihashi, N., Inoue, T. and Hirayasu, Y. (2009). "Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder." *Psychiatry Res* 173(2): 128-134.

Aupperle, R. L. and Paulus, M. P. (2010). "Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders." *Dialogues Clin Neurosci* 12(4): 517-531.

Coryell, W. (1988). "Panic disorder and mortality." *Psychiatr Clin North Am* 11(2): 433-440.

Dresler, T., Guhn, A., Tupak, S. V., Ehli, A. C., Herrmann, M. J., Fallgatter, A. J., Deckert, J. and Domschke, K. (2013). "Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder." *J Neural Transm* 120(1): 3-29.

Eguchi, M., Noda, Y., Nakano, Y., Kanai, T., Yamamoto, I., Watanabe, N., Lee, K., Ogawa, S., Ietsugu, T., Sasaki, M., Chen, J. and Furukawa, T. A. (2005). "Quality of life and social role functioning in Japanese patients with panic disorder." *J Nerv Ment Dis* 193(10): 686-689.

Fujiwara, A., Yoshida, T., Otsuka, T., Hayano, F., Asami, T., Narita, H., Nakamura, M., Inoue, T. and Hirayasu, Y. (2011). "Midbrain volume increase in patients with panic disorder." *Psychiatry Clin Neurosci* 65(4): 365-373.

Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M. and Coplan, J. D. (2000). "Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised." *Am J Psychiatry* 157(4): 493-505.

Hayano, F., Nakamura, M., Asami, T., Uehara, K., Yoshida, T., Roppongi, T., Otsuka, T., Inoue, T. and Hirayasu, Y. (2009). "Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder." *Psychiatry Clin Neurosci* 63(3): 266-276.

Konishi, J., Asami, T., Hayano, F., Yoshimi, A., Hayasaka, S., Fukushima, H., Whitford, T. J., Inoue, T. and Hirayasu, Y. (2014). "Multiple White Matter Volume Reductions in Patients with Panic Disorder: Relationships between Orbitofrontal Gyrus Volume and Symptom Severity and Social Dysfunction." *PLoS One* 9(3): e92862.

Kringelbach, M. L. (2005). "The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience." *Nat Rev Neurosci* 6(9): 691-702.

Kringelbach, M. L. and Rolls, E. T. (2004). "The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology." *Prog Neurobiol* 72(5): 341-372.

Lai, C. H. (2011). "Gray matter deficits in panic disorder: a pilot study of meta-analysis." *J Clin Psychopharmacol* 31(3): 287-293.

Lai, C. H. and Wu, Y. T. (2012). "Fronto-temporo-insula gray matter alterations of first-episode, drug-naïve and very late-onset panic disorder patients." *J Affect Disord* 140(3): 285-291.

Markowitz, J. S., Weissman, M. M., Ouellette, R., Lish, J. D. and Klerman, G. L. (1989). "Quality of life in panic disorder." *Arch Gen Psychiatry* 46(11): 984-992.

Ormel, J., VonKorff, M., Ustun, T. B., Pini, S., Korten, A. and Oldehinkel, T. (1994). "Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care." *JAMA* 272(22): 1741-1748.

Roppongi, T., Nakamura, M., Asami, T., Hayano, F., Otsuka, T., Uehara, K., Fujiwara, A., Saeki, T., Hayasaka, S., Yoshida, T., Shimizu, R., Inoue, T. and Hirayasu, Y. (2010). "Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder." *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64(3): 318-326.

Uchida, R. R., Del-Ben, C. M., Busatto, G. F., Duran, F. L., Guimaraes, F. S., Crippa, J. A., Araujo, D., Santos, A. C. and Graeff, F. G. (2008). "Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study." *Psychiatry Res* 163(1): 21-29.

Yoo, H. K., Kim, M. J., Kim, S. J., Sung, Y. H., Sim, M. E., Lee, Y. S., Song, S. Y., Kee, B. S. and Lyoo, I. K. (2005).  
"Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study." *Eur J  
Neurosci* 22(8): 2089-2094.



## 論文目録

### I 主論文

- 1 Multiple White Matter Volume Reductions in Patients with Panic Disorder: Relationships between Orbitofrontal Gyrus Volume and Symptom Severity and Social Dysfunction  
Jun Konishi, Takeshi Asami, Fumi Hayano, Asuka Yoshimi, Shunsuke Hayasaka, Hiroshi Fukushima, Thomas J. Whitford, Tomio Inoue, Yoshio Hirayasu:  
PLoS ONE 9(3): e92862. doi:10.1371/journal.pone.0092862, 2014

### II 副論文

なし

### III 参考論文

- 1 パニック障害における脳構造の変化、不安障害研究  
浅見剛、小西潤、平安良雄 : vol.4 No.1、page 37-43、2013